

Mikko Rönty

Hamartooma

Hamartoomat ovat tavallisesti hyvänlaatuisia kasvaimia, joita on pidetty kudosten paikallisena kehityshäiriönä. Genetiikan tutkimuksissa on kuitenkin todettu, että hamartoomissa on usein samankaltaisia kromosomaalisia muutoksia ja mutaatioita kuin muissakin hyvänlaatuisissa kasvaimissa. Ero kasvainryhmien välillä on täten hämärtynyt, mutta hamartooma-termi on jäänyt edelleen käyttöön. Hamartoomia todetaan sekä sporadisina että oireyhtymiin liittyen. Sporadisten muutosten merkitys on yleensä pieni, useimmiten tärkeintä on erottaa ne syöpäkasvaimista. Hamartoomaoireyhtymät ovat harvinaisia perinnöllisiä sairauksia, joihin liittyy hamartoomia useissa elimissä ja yleensä myös suurentunut syöpäriski.

S aksalainen patologi Eugen Albrecht esiteli vuonna 1904 julkaisemassaan artikkelissa käsitteen hamartooma, jolla hän tarkoitti neoplasiasta erillistä kasvaintyyppiä. Määritelmän mukaan hamartooma koostui elimen normaalien komponenttien poikkeavasta yhdistelmästä. Poikkeavuus saattoi olla määrällinen, rakenteellinen, kudoksen kypsyyteen liittyvä tai kaikki kolme yhdessä. Albrecht esitti, että muutokset edustaisivat kehityksen aikaista häiriötä (1). Neoplasialla taas tarkoitetaan kasvainta, jonka kasvu on riippumaton ympäristön vaikutuksesta ja jonka aiheuttaa geneettinen tai epigeneettinen muutos, esimerkiksi mutaatio, joka antaa soluille kasvuedun tai rajoittaa solukuolemaa. Neoplastinen kasvain on klonaalinen, eli sen alkuun paneva muutos on todettavissa kaikissa soluissa. Neoplastinen kasvain voi olla hyvänlaatuinen, usein itsestään rajoittuva tai syöpäkasvain, jolloin sen kasvu voi olla destruktiivista ja etäpesäkkeiden synty on mahdollista.

Määritelmä

Hamartoomalla tarkoitetaan hyvänlaatuista kasvainta, joka koostuu yleensä esiintymispai-kalle ominaisista soluista ja kudoksista. Hamartoomille on monista kasvaimista poiketen tavallista, että ne koostuvat useammasta kuin

yhdestä solu- tai kudostyyppistä ja että ne saattavat sisältää sekä mesenkymaalisen että epite-lialisen komponentin. Kasvu on hidasta mutta epäjärjestäytynyttä, mikä johtaa ympäristöstä erottuvan massan muodostumiseen. Ajatus hamartoomasta paikallisena kehityshäiriönä eli malformaationa on jäänyt elämään. Erityisesti geneettisen tiedon lisääntyessä on kuitenkin tullut ilmeiseksi, että suurimmassa osassa niistä tavataan klonaalisia muutoksia, minkä vuoksi ne sopivat paremminkin edustamaan hyvänlaatuista, yleensä itsestään rajoittuvaa neoplasiaa. Kasvainryhmä ei ole yhtenäinen, ja nimitykset ovat edellä mainituista syistä osin hieman epä-johdonmukaisia. Erityisesti tavallisimpien hamartoomien kohdalla nimitys on vakiintunut käyttöön ja säilynee jatkossakin, vaikka käsitys niiden alkuperästä onkin muuttunut.

Ilmentymältään hieman hamartooman kal-tainen muutos on heterotopia, joka tarkoittaa kypsän kudoksen esiintymistä vieraassa paikassa. Esimerkiksi mahalaukun rauhasepiteeliä tai haiman asinaarisia rakenteita voidaan tavata Meckelin divertikkelissä, joka on ohutsuolen loppuosaan sijoittuva omfalomesenterisen duktuksen jäänne. Heterotopiaa ei useimmissa tapauksissa pidetä luonteeltaan neoplastisena muutoksena. Teratooma taas on kasvain, jossa kantasolut erilaistuvat kypsyysasteeltaan vaih-televiksi erityyppisiksi kudoksiksi. Esimerkik-

si munasarjoissa tavattavissa teratoomissa on usein ihoa, rustoa, rauhaskudosta ja neuraalisia rakenteita. Teratooman kudskomponentit voivat olla kypsiä, jolloin muutos esimerkiksi munasarjoissa käyttäytyy hyvänlaatuisesti, tai eriasteisesti kypsymättömiä, jolloin kyseessä voi olla syöpämuutos.

Tavallisimpia hamartoomia

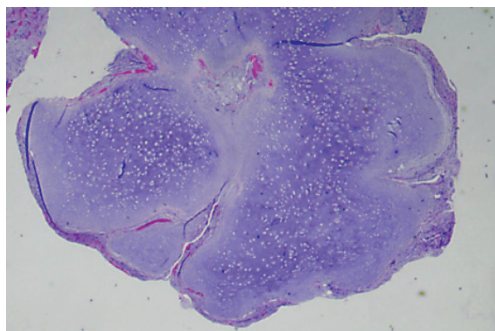
Hamartoomia tavataan monissa elimissä (**TAULUKKO**). Tavallisimpia ne ovat keuhkoissa. Lisäksi muun muassa mahalaukun hamartomatoottiset fundusrauhaspolyyypit ja sappiteiden pienet mikrohamartoomat ovat melko yleisiä. Hamartoomien esiintyvyydestä väestötasolla ei ole luotettavia tilastoja. Muiden hyvänlaatuisten kasvainten tapaan hamartoomia ei tilastoida, ja osa jäänee kokonaan diagnosoimatta esimerkiksi lipoomien tapaan.

Keuhkojen hamartooma on tavallisin keuhkojen hyvänlaatuinen kasvain. Noin 8 % röntgenkuvissa todettavista pyörövarjoista on hamartoomia. Se on yleensä oireeton yksittäinen muutos, joka esiintyy lähes yksinomaan aikuisilla. Kliinisesti hamartoomat muodostavat ongelman, sillä varman diagnoosin asettaminen ei ole useinkaan mahdollista radiologisin menetelmin ja erityisesti tupakoivilla potilailla syövän mahdollisuutta ei voi sulkea pois ilman kudосnäytettä. Hamartoomat koostuvat useimmiten rustosta ja vaihtelevasta määrästä muuta tukikudosta kuten rasvaa, sidekudosta tai luuta. Tukikudoksen joukkoon jää respiratorista epiteeliä, joka ei kuitenkaan ole varsinaisesti osa hamartoomaa (**KUVA 1**). Keuhkojen hamartoomissa on usein todettavissa translokaatio, joka saa aikaan *HMGA2-LPP*-fuusiogeenin muodostumisen. Täten kyseessä on oikea neoplasia, joka on kuitenkin käyttäytymiseltään lähes poikkeuksetta hyvänlaatuinen (2). Vastaava fuusiogeeni on yleinen (~20 %) myös lipoomissa. Keuhkojen hamartooman hoito on kirurginen poisto, mikäli täyttä varmuutta kasvaimen luonteesta ei muutoin saada. Seurantaan tai jatkotutkimuksiin ei poiston jälkeen ole aihetta.

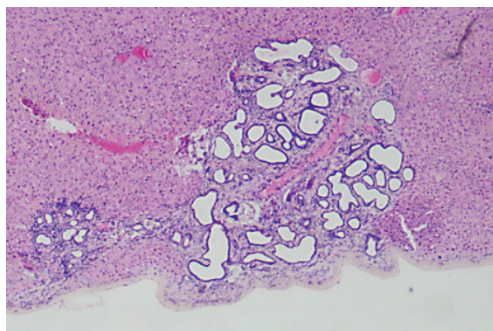
Mahalaukun hamartomatoottiset fundusrauhaspolyyypit. Toinen yleinen hamartomatoottisena pidetty muutos on mahalaukun

TAULUKKO. Hamartoomat elinryhmittäin (12–15).

Keskushermosto	Oireyhtymä	Geneettinen muutos
Hypotalamuksen hamartoomat	Sporadinen	?
Kortikaaliset tuberit	Tuberoosiskleroosi	<i>TSC1/TSC2</i>
Subependymaaliset nodukset	Tuberoosiskleroosi	<i>TSC1/TSC2</i>
Pikkuaivojen hamartooma (Lhermitte-Duclos)	Cowdenin tauti	<i>PTEN</i>
Pää ja kaula		
Nenän kondromesenkymaalin hamartooma		<i>Dicer1</i> (viite 13)
Rintakehä		
Keuhkon hamartooma		<i>HMGA2-LPP</i>
Multifokaalinen mikronodulaarinen pneumosyytti hyperplasia	Tuberoosiskleroosi	<i>TSC1/TSC2</i>
Sydämen rhabdomyooma	Tuberoosiskleroosi	<i>TSC1/TSC2</i>
Vatsa		
Ventrikkelin fundusrauhaspolyyppi/ hamartomatoottinen kystapolyyppi	Familiaalinen adenomatoottinen polypooosi (FAP)	<i>APC</i> , <i>beta-catenin</i>
Suolen hamartomatoottiset polyyypit	Peutz-Jeghers Cowdenin tauti	<i>STK11</i> <i>PTEN</i>
Maksan mesenkymaalinen hamartooma		<i>C19MC</i> , <i>Dicer1</i> (viite 12)
Biliaarinen hamartooma, von Meyenburgin kompleksi		? (<i>PKHD1?</i>)
Pernan hamartooma	Yleensä sporadinen (Tuberoosiskleroosi)	(<i>TSC1/TSC2</i>)
Retrorektaalinen kystinen hamartooma		?
Urogenitaalit		
Angiomyolipooma	Yleensä sporadinen (Tuberoosiskleroosi)	(<i>TSC1/TSC2</i>)
Lisämunuaisen hamartooma, myelolipooma		?
Luu- ja pehmytkudos		
Hermon lipomatoosi		<i>PIK3CA</i> (viite 15)
Imeväisiän fibroottinen hamartooma (fibrous hamartoma of infancy)		<i>EGFR</i> -eksoni 20



KUVA 1. Keuhkon rustoinen hamartooma (hematoksyliini-eosiinivärjäys, x 200)



KUVA 2. von Meyenburgin kompleksi (hematoksyliini-eosiinivärjäys, x 400)

runko-osassa tavattava fundusrauhaspolypyyppi, jota kutsuttiinkin aiemmin hamartomatoottiseksi kystapolypypiksi. Ne ovat pieniä 1–5 mm:n läpimittaisia muutoksia, joissa nähdään kystisesti laajentuneita fundusrauhasia, joita verhoaa litteä säännöllinen epiteeli. Polyppeja tavataan sekä sporadisina että familiaaliseen adenomatoottiseen polypoosiin (FAP) liittyen. Jälkimmäisessä tapauksessa niiden määrä voi olla tavallista suurempi ja dysplasian kehittyminen pintaepiteeliin on yleisempää. FAP:ssa polypypien taustalla on mutaatio APC-geenissä ja sporadisessa muodossa useimmiten saman signaalintireitin β -kateniinin geenissä. Polypypit ovat neoplastisia, mutta niiden syöväksi kehittymisen riski on käytännössä olematon (3). Yksittäiset polypypit ovat gastrokopian yhteydessä hyvin yleinen sattumalöydös, eikä seurantaa tai poistoa tavallisesti tarvita, ellei polypypeihin liity harvinaisena oireena esimerkiksi verenvuotoa. Protonipumpun estäjien (PPI) pitkäaikaiskäytön tiedetään lisäävän polypypien määrää. Lukuisien polypypien esiintyminen erityisesti nuorilla PPI-lääkitystä käyttämättömillä potilailla saattaa viitata FAP:hen. Tällaisissa tapauksissa jatkotutkimukset, esimerkiksi kolonoskopia, tulevat harkittaviksi.

Sappiteiden mikrohamartoomat. Kolmas melko yleinen hamartooma on maksassa esiintyvä sappiteiden mikrohamartooma eli von Meyenburgin kompleksi (VMC). Mikrohamartoomia tavataan jopa 6 %:lla aikuisista mutta alle 1 %:lla lapsista. Niitä voi esiintyä maksassa useitakin, mikä on muille kuin oireyhtymiin liittyville hamartoomille melko epätyypillistä. Ne ovat

yleensä läpimitaltaan vain 1–10 mm, sijaitsevat portaaliaalueiden yhteydessä ja koostuvat sidekudoksisesta stroomasta sekä yhteen pakkautuneista, osin laajentuneista sappiteistä, joissa on usein retentoitunutta sappea (**KUVA 2**). Muutosten etiologiasta on melko vähän tutkimustietoa, ja niitä pidetään lähinnä paikallisina duktaalisen levyn kehityshäiriöinä. Leesioita todetaan useammin muun muassa kystisten munuais- ja maksatautiin yhteydessä, ja *PKHD1*-geenin mutaation on osoitettu olevan mahdollisesti joidenkin perinnöllisten muutosten taustalla. Muutoksissa on todettu myös LOH (loss-of-heterozygosity) -ilmiötä, mitä voidaan pitää viitteenä ainakin preneoplastisesta luonteesta (4). Syöpäriski on pieni, mutta syövän esiastemuutoksia eli dysplasiaa on osoitettu voivan kehittyä epiteeliin, ja on mahdollista, että osa maksan sisäisistä kolangiokarsinoomista voisi kehittyä tätä kautta (5). Muutosten suurin kliininen merkitys liittyy kuitenkin erotusdiagnostiikkaan syöpäkasvaimista, lähinnä etäpesäkkeistä, jollaisiksi niitä voidaan luulla kuvantamistutkimuksissa ja leikkaustilanteissa, erityisesti jos ne sijaitsevat maksakapselin alla. Patologi törmää kyseiseen muutokseen usein jääleikkeenä syöpäkirurgisen toimenpiteen yhteydessä, jolloin sen erottaminen hyvin erilaistuneen adenokarsinooman etäpesäkkeestä on tärkeää. Muutokset eivät vaadi yleensä hoitoa tai seurantaa.

Lasten hamartoomat

Lapsilla hamartoomat ovat harvinaisia, mikä jo itsessään viittaa epäsuorasti siihen, että muu-

tokset eivät välttämättä edusta kehityksenaikeisia häiriöitä. Joitakin poikkeuksia kuitenkin löytyy.

Imeväisiän fibroottinen hamartooma (fibrous hamartoma of infancy) on käytännössä yksinomaan alle kaksivuotiailla lapsilla esiintyvä harvinainen muutos, jota tavataan useammin pojilla. Sen tyypillinen paikka on hartian ympäristön ihonalaiskudos. Kasvain koostuu rasvasta, sidekudoksesta sekä erilaistumattomien mesenkymaalisten solujen ryhmistä. Sen käyttäytyminen on yleensä hyvänlaatuista, ja hoidoksi riittää kirurginen poisto. Suurimmissa tapaussarjoissa on kuitenkin kuvattu yksittäisiä pahanlaatuisiksi muuntuneita kasvaimia (4). Muutoksesta alettiin käyttää sen nykyistä nimeä 1960-luvulla, ja vaikka nykytietämyksen valossa on selvää, että kyseessä on neoplasia, nimitys on säilynyt samana. Kasvainten taustalta on melko hiljattain löytynyt *EGFR*-geenin eksonin 20 mutaatioita (6).

Sydämen rabdomyooma, jota pidetään myös hamartoomana, on tavallisin (45–60 %) lasten sydämen primaari kasvain. Se on usein moniosainen ja koostuu poikkijuovaista lihasta muistuttavista kookkaista soluista. Kasvain on hyvänlaatuinen mutta voi aiheuttaa rytmihäiriöitä tai kokonsa vuoksi virtausongelmia. Rabdomyooma liittyy usein perinnölliseen hamartoomaoireyhtymään, tuberoosiskleroosiin.

Hamartoomaoireyhtymät

Tuberoosiskleroosi on harvinainen autosomissa vallitsevasti periytyvä oireyhtymä, jonka aiheuttaa mutaatio joko kasvainsuppressori-geenissä *TSC1* (hamartin) tai *TSC2* (tuberin). Sen arvioitu esiintyvyys on noin 1–5/10 000 (7). Oireyhtymään liittyy kasvaimia ja rakenehäiriöitä useissa elimissä, joista tavallisimpia ovat iho-, keskushermosto-, munuais-, keuhko- ja sydänmuutokset. Edellä mainitun sydämen rabdomyooman ohella tavallisimpia oireyhtymään liittyviä kasvaimia ovat kasvojen ihon angiofibroomat ja munuaisten angiomyolipoomat. Keskushermostossa tavataan sekä kasvaimia että rakenteellisia muutoksia (8).

Cowdenin tauti on toinen harvinainen vallitsevasti periytyvä hamartoomaoireyhtymä,

Ydinasiat

- ▶ Hamartoomat ovat yleensä hyvänlaatuisia kasvaimia, joita todetaan etupäässä sporadisina mutta myös oireyhtymiin liittyvinä.
- ▶ Hamartoomissa todetaan samankaltaisia geneettisiä muutoksia kuin muissakin hyvänlaatuisissa kasvaimissa.
- ▶ Yksittäiset hamartoomat eivät mahdollisen poiston jälkeen vaadi muita tutkimuksia tai seurantaa.
- ▶ Hamartoomaoireyhtymiin liittyy usein suurentunut syöpäriski, minkä vuoksi potilaan seuranta on aiheellista mahdollisen perinnöllisyysneuvonnan lisäksi.

jonka esiintyvyys on noin 1–9/100 000 (7,9). Sen aiheuttaa yleisimmin (25 %) ituratamutaatio *PTEN* (phosphatase and tensin homolog)-geenissä. *PTEN* on kasvainsuppressori, jonka inaktivaatio mutaatioiden kautta altistaa monenlaisten kasvainten kehittymiselle. Cowdenin tautia sairastavilla potilailla, joilla ei todeta *PTEN*-mutaatiota, voi oireyhtymän takana olla *KLLN*-geenin promootorialueen metylaatio (30 %), ituratamuutokset *SDHB*-, *SDHC*- tai *SDHD*-geeneissä (10 %) tai ituratamutaatiot *AKT1*- ja *PIK3CA*-geeneissä (10 %). Cowdenin tautiin liittyvät muun muassa ruuansulatuskanavan, erityisesti paksusuolen, polyyypit, joita pidetään luonteeltaan hamartomatoottisina. Kasvaimia todetaan myös ihossa, kilpirauhassa, keskushermostossa ja rintarauhasessa. Valtaosa muutoksista on luonteeltaan hyvänlaatuisia ja siten samantyyppisiä kuin paksusuolen polyyypit, termiä hamartooma ei kuitenkaan yleensä käytetä esimerkiksi ihomuutoksista. Cowdenin tautiin liittyy myös suurentunut rintasyöpäriski (85 %:n elinaikainen riski), joten kaikki muutokset eivät ole hyvänlaatuisia. *PTEN*-mutaatiot ovat hyvin yleisiä myös oireyhtymiin liittymättömissä, usein syöpäkasvaimissa (6).

Peutz-Jeghersin oireyhtymän (7,10) aiheuttaa vallitsevasti periytyvä mutaatio kas-

vainsuppressorigeenissä *STK11*. Oireyhtymään liittyvät ruuansulatuskanavan hamartomatoottiset polyypit ja huulten sekä suun limakalvon pigmentaatio, melanoosi. Polyypien syöväksi kehittymisen riski on erittäin pieni mutta muun muassa rinta- ja keuhkosityöpäriski on merkittävästi suurentunut, ja kaikkiaan riski sairastua syöpään on jopa 90 % (11).

Lopuksi

Hamartoomat muodostavat epäyhtenäisen kasvainryhmän, jolle on ominaista kasvainten koostuminen esiintymispaikkansa kudostekomponenteista ja yleensä hyvänlaatuinen käyttäytyminen. Niitä tavataan sekä yksittäisinä että oireyhtymiin liittyvinä. Muutosten taustalla on yleisimmin geneettinen muutos, joka saa aikaan kasvaimen muodostumisen mutta ei yleensä johda syöpäpiirteiden kehittymiseen.

Hamartoomien kehittyminen syöväksi on harvinaista, eikä sen mekanismeja tunneta tarkasti. Sporadisten hamartoomien kliininen merkitys on usein melko pieni ja liittyy niiden erotusdiagnostiikkaan syöpäkasvaimista. Tiettyjen hamartoomien, esimerkiksi ohutsuolen polyypien, esiintyminen tai useampien elimien hamartoomat samalla potilaalla voivat viitata hamartoomaoireyhtymään. Tällöin mahdollisen perinnöllisen taudin selvittelyt voivat olla aiheelliset. Osaan oireyhtymistä liittyvän suurentuneen syöpäriskin vuoksi myös yksilöllinen seuranta saattaa olla tarpeen. ■

MIKKO RÖNTY, patologian erikoislääkäri
HUSLAB

SIDONNAISUUDET
Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA
Tuomas Mirtti

KIRJALLISUUTTA

1. Ober WB. Selected items from the history of pathology: Eugen Albrecht, MD (1872-1908): hamartoma and choristoma. *Am J Pathol* 1978;91:606.
2. Hess JL. Chromosomal translocations in benign tumors: the HMGI proteins. *Am J Pathol* 1998;109:251-61.
3. Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology* 2003;125:1462-9.
4. Jain D, Ahrens W, Finkelstein S. Molecular evidence for the neoplastic potential of hepatic Von-Meyenburg complexes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:166-71.
5. Bhalla A, Mann SA, Chen S, ym. Histopathological evidence of neoplastic progression of von Meyenburg complex to intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2017;67:217-24.
6. Park JY, Cohen C, Lopez D, ym. EGFR Exon 20 Insertion/Duplication Mutations Characterize Fibrous Hamartoma of Infancy. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1713-8.
7. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN.
8. Al-Ibraheemi A, Martinez A, Weiss SW, ym. Fibrous hamartoma of infancy: a clinicopathologic study of 145 cases, including 2 with sarcomatous features. *Mod Pathol* 2017;30:474-85.
9. Yehia L, Eng C. 65 years of the double helix: one gene, many endocrine and metabolic syndromes: PTENopathies and precision medicine. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:T121-40.
10. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, ym. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:101.
11. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, ym. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:189-202.
12. Apellaniz-Ruiz M, Segni M, Kettwig M, ym. Mesenchymal hamartoma of the liver and DICER1 syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1834-42.
13. Mason KA, Navaratnam A, Theodorakopoulou E, ym. Nasal Chondromesenchymal Hamartoma (NCMH): a systematic review of the literature with a new case report. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;44:28.
14. Leiter Herrán F, Restrepo CS, Alvarez Gómez DI, ym. Hamartomas from head to toe: an imaging overview. *Br J Radiol* 2017;90:20160607.
15. Blackburn PR, Milosevic D, Marek T, ym. PIK3CA mutations in lipomatosis of nerve with or without nerve territory overgrowth. *Mod Pathol*, julkaistu verkossa 3.9.2019. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0354-1>.

SUMMARY

Hamartoma

Hamartomas are predominantly benign tumors that have been considered as a local tissue developmental malformation. However, genetic studies have shown that hamartomas often have chromosomal aberrations or mutations similar to those in other benign tumors. The distinction between tumor groups is thus blurred, but the term hamartoma remains in use. Hamartomas are found both sporadically and syndromically. The importance of sporadic changes is usually small, in most cases the most important thing is to distinguish them from malignant tumors. Hamartoma syndromes are rare hereditary diseases that involve hamartomas in several organs and usually have an increased risk of cancer.